

[緒言]

甲状腺乳頭癌は検診の普及による過剰診断、不必要な過剰手術が問題となっている。西洋諸国では甲状腺全摘出術が一般的である一方、日本では甲状腺葉切除術による温存手術が行われることが多い。近年、リスクに応じた治療戦略が推奨されており、2015 年の American Thyroid Association (ATA) ガイドラインにて 1~4cm の甲状腺内に限局した甲状腺乳頭癌に対し、全摘術、葉切除術がともに推奨された。これにより米国内での葉切除術の頻度は増加したが、未だに全摘術が一般的に行われている。

BRAF V600E 変異、*TERT* promoter 変異は甲状腺乳頭癌の発生に関わっている遺伝子変異だが、これを用いた手術範囲適応判断の報告はない。今回、我々は甲状腺乳頭癌の生命予後に関わる遺伝子変異を明らかにするとともに、この変異を用いて 1-4cm の甲状腺内に限局した甲状腺乳頭癌の葉切除適応判断が可能かを検討した。

[方法]

2001 年から 2012 年にがん研究会有明病院で初回手術を実施した甲状腺乳頭癌症例を対象とした。腫瘍径 1cm 以下の微小癌は対象外とした。既報のリスク分類にのっとり低リスク群、高リスク群に分類した。低リスク群では、片葉に限局した症例で葉切除術を基本とするとともに、患者意思を尊重しリスクに応じて葉切除術、全摘術を実施した。高リスク群には全摘術および放射線ヨード治療を実施した。術後経過観察は 6 か月もしくは 12 か月毎に画像評価を行った。対象症例の凍結標本より DNA を抽出、*BRAF V600E* 変異および *TERT* promoters 変異を PCR にて検出した。

臨床データ、遺伝子変異の結果は χ^2 乗検定、Mann-Whitney U 検定、Kaplan-Meier 法、Cox 回帰分析にて統計学的に検討した。さらに、術式の比較は、年齢、性別、腫瘍径、進展度を揃えるために傾向スコア分析を用いた。

[結果]

対象は 685 例、平均年齢 52 歳 \pm 14 歳、520 例が女性で、平均観察期間は 10 \pm 3 年であった。539 例 (78.5%) が *BRAF V600E* 変異を有し、133 例 (19.4%) が *TERT* promoter 変異を有していた。*BRAF V600E* 変異の有無は 10 年生存率、10 年無病再発生存率ともに有意差はないが、*TERT* promoter 変異はともに有意に予後不良であった。また、*BRAF V600E* 変異および *TERT* promoter 変異の合併も 10 年生存率、10 年無病再発生存率ともに有意に予後不良であった。Cox 回帰分析では *TERT* promoter 変異、あるいは、両者合併が生命予後不良のリスク因子であった。

対象症例中 309 例が 1~4cm の甲状腺内に限局した甲状腺乳頭癌、かつ、リンパ節転移や遠隔転移を認めない症例であった。前述のとおり予後不良因子である *TERT* promoter 変異により、*TERT* promoter 変異陽性の 33 例を TERT+ 群、陰性の 276 例を TERT- 群とした。TERT- 群の 59 例は全摘術、217 例は葉切除術を実施されており、全摘術を受けた症

例は有意に高齢で進行度が高かった。傾向スコアマッチングによる調整後の検討では、10年生存率、10年無病再発生存率ともに術式の違いによる有意差はなかった。TERT+群は症例数が少なく検討できなかった。

[考察]

甲状腺乳頭癌における治療は、西洋諸国では全摘術および放射線ヨード治療が主流の一方で、日本では葉切除術が主流という違いがあった。しかし、近年ではリスクに合わせて層別化した治療へと変遷した。2015年ATAガイドラインの推奨により米国内の葉切除術実施率が17.3%から22%へと増加したが、未だに全摘術が主流となっており過剰手術が問題となっている。さらに、全摘術は術後にホルモン補充療法が必要など、患者への負担も大きい。一方で、葉切除術は日本において主流な治療法である。我々は過去に報告した通り、独自のリスク分類を用いた治療を実施しており、低リスク症例への葉切除術を推奨している。

甲状腺乳頭癌においていくつかの遺伝子変異の関与が報告されている。*BRAF V600E* 変異は最も頻度の高い遺伝子変異だが、予後に関与するかは未だ明らかではない。生命予後、再発予後に関与しないとの日本からの既報があり、本研究でも同様であった。*TERT* promoter 変異の頻度は3.5~14%で生命予後不良因子として報告されている。さらに、*BRAF V600E* 変異および *TERT* promoter 変異の合併は生命予後、再発予後のリスクとされている。我々の結果では *BRAF V600E* 変異が他報告に比べても高頻度であり、予後予測因子としては有意でなかった。そのため、*TERT* promoter 変異を用いて低侵襲手術の適応について検討した。*TERT* promoter 変異陰性の1~4cmの甲状腺に局限した甲状腺乳頭癌において、葉切除術は全摘術と同等の生命予後、再発予後であった。さらに、*TERT* promoter 変異は術前の細胞診にて検出が可能であり、術式決定に有用な因子である。

我々の研究は大規模コホート研究であるが、日本の単施設研究である。今後、国際的な他施設共同前向き研究により再評価が必要である。

TERT promoter 変異は甲状腺乳頭癌における生命予後不良因子であった。さらに、*TERT* promoter 変異陰性で1~4cmの甲状腺に局限した甲状腺乳頭癌において甲状腺葉切除術は全摘術と同等の成績を得ることが分かった。これにより過剰手術を防ぎ、合併症減少によって患者の身体的、精神的、経済的な軽減につながることを期待される。